

氏 名 村 上 健 吾
 学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)
 学位記番号 論 薬 博 第 722 号
 学位授与の日付 平成 17 年 1 月 24 日
 学位授与の要件 学位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
 学位論文題目 チエノアゼピン系アルギニンバソプレッシン拮抗化合物の合成研究

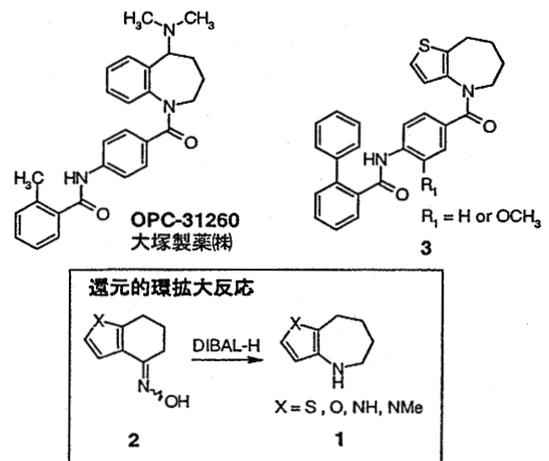
論文調査委員 (主 査)
 教授 富 岡 清 教授 竹 本 佳 司 教授 藤 井 信 孝

論 文 内 容 の 要 旨

バソプレッシンは、視床下部で合成、下垂体後葉から分泌される9個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり、8番目のアミノ酸がヒトを含め多くの動物ではアルギニンであることから、特に Arginine Vasopression (AVP) と呼ばれる。バソプレッシンの生理作用は、主として2つ、即ち V1 受容体を介した血管平滑筋の収縮反応による昇圧作用と、V2 受容体を介した腎臓集合管での水再吸収促進による抗利尿作用である。このバソプレッシンの分泌異常は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) として低ナトリウム血症や低カリウム血症、また浮腫性疾患としてうっ血性心不全、うっ血性肝硬変、腎不全等の原因となる。従って、AVP 拮抗薬は、これら疾患の治療又は予防薬として有用であると期待される。そこで筆者は、大塚製薬(株)から報告されていた V2 選択的拮抗作用を有する化合物である OPC-31260 をリード化合物として、V1 受容体、V2 受容体の両方に拮抗作用を有する非ペプチド性化合物の創製を目的として研究に着手した。その結果、新規な還元的環拡大反応によるチエノアゼピン、フロアゼピン、ピロアゼピン、チエノジアゼピンなど4種のアゼピン化合物の新合成法の開拓に成功した。また、V1、V2 受容体を強力に阻害する新規なチエノアゼピン系 AVP 拮抗薬候補化合物 JTV-605 を見出すことに成功した。

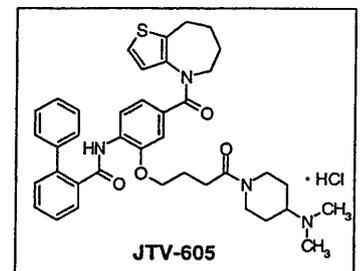
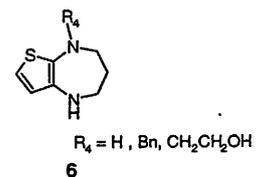
OPC-31260 のベンズアゼピン部分は、AVP のチロシンのフェノール部分と重なり合うことが示唆されたことから、先ずベンズアゼピン部分をヘテロ5員環縮環アゼピン環 (1) に変換する検討を行った。1 の合成は、従来、多工程を費やす閉環反応や、異性体の副生が不可避な転位反応を用いるなど、そのまま医薬品の製法とするには問題のある例が知られるのみであった。今回、筆者は、オキシム (2) の E, Z に関わらず単一化合物として 1 を与える DIBAL-H を用いる還元的環拡大反応を開発した。本方法により合成した種々の化合物を、第一に [³H]-AVP を用いた V1 と V2 受容体への 50% 阻害濃度 (IC₅₀) の *in vitro* 測定を行い、その結果、チエノアゼピン化合物 (3) が OPC-31260 より高い阻害活性を有することを見つけた。次いで、V1 受容体に対しては静脈投与による AVP 昇圧抑制作用への 50% 阻害容量 (ID₅₀)、また V2 受容体に対しては経口投与による排尿量測定 *in vivo* 活性評価の結果、V1 阻害活性では OPC-31260 を上回ったものの V2 拮抗作用では及ばなかった。このことから、3 は経口吸収性が低く、その改善が必要であることが示唆された。

経口活性の改善を目的として、極性を高め、水溶性を向上させる可能性のある含窒素極性官能基をアゼピン環 8 位に導入した 4 の合成を行った。また、官能基導入により 8 位炭素が不斉炭素となることを避けるために、8 位炭素を窒素に変換しチエノ [1,4] ジアゼピン化合物 (5) を合成した。対応するチエノ [1,4] ジアゼピン (6) の合成例が未報告であったので 3-nitro-2-chlorothiophene から 8 位置換チエノ [1,4] ジアゼピン、および、無置換のチエノ [1,4] ジアゼピンの新規



合成法を開拓し、5の合成を可能とした。薬理評価の結果、経口投与である *in vivo* の V2拮抗作用が向上し OPC-31260 を上回る結果が得られたが、V1 阻害活性は *in vitro*, *in vivo* ともに低下する結果となった。このことは、窒素官能基の導入は経口活性の向上に有効だが、導入する位置が適切ではないことを示唆していた。

AVP のアルギニンのグアニジル基部分と含窒素極性官能基が重なり合う導入位置が3の中央の芳香環部位であることが CAD により示唆された。合成した対応化合物群の *in vitro* V1 阻害活性と V2 阻害活性は飛躍的に向上し、また *in vivo* V1 阻害活性の向上も認められ、さらに、経口吸収性を示す V2 拮抗作用も十分であった。本化合物群について更なる薬理活性、物性、毒性の評価結果から、JTV-605 を開発品として選択するに至った。本化合物は、「急性期うっ血性心不全」及び「低ナトリウム血症」を対象にした医薬開発品として Phase I 臨床試験に供されていることを付記する。



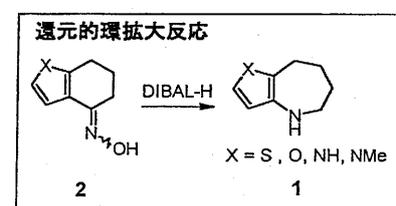
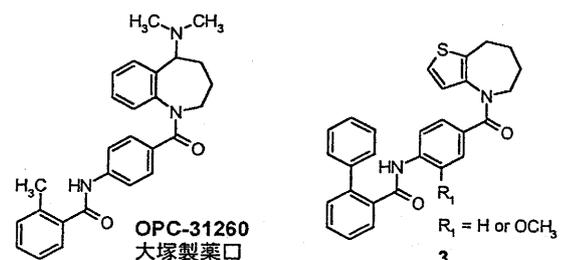
論文審査の結果の要旨

アルギニンバソプレッシンの拮抗剤開発を主目的としたチエノアゼピン系化合物の合成反応の開拓と拮抗剤候補化合物の創製が本論文の骨子である。

9個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであるバソプレッシンは、8番目のアミノ酸がヒトを含め多くの動物ではアルギニンであることから、特に Arginine Vasopressin (AVP) と呼ばれる。V1 受容体を介した血管平滑筋の収縮反応による昇圧作用と、V2 受容体を介した腎臓集合管での水再吸収促進による抗利尿作用がバソプレッシンの主たる2つの生理作用である。バソプレッシンの分泌異常は、低ナトリウム血症や低カリウム血症、うっ血性心不全、うっ血性肝硬変、腎不全等の原因となる。従って、AVP 拮抗薬は、これら疾患の有用な治療薬又は予防薬になると期待されている。

申請者は、V2 選択的拮抗作用化合物 OPC-31260 をリード化合物として、V1 受容体、V2 受容体の両方に拮抗作用を有する非ペプチド性化合物の創製を目的として研究を開始した。その結果、新規な還元的環拡大反応によるチエノアゼピン、フロアゼピン、ピロアゼピン、チエノジアゼピンなど4種のアゼピン化合物の新合成法の開拓に成功するとともに、V1、V2 受容体の強力な阻害作用を有するチエノアゼピン系 AVP 拮抗剤候補化合物 JTV-605 を見出すことに成功した。

OPC-31260 のベンズアゼピン部位をヘテロ5員環縮環アゼピン環



(1) に変換した化合物の創製から検討を開始した。その結果、DIBAL-H を用いるオキシム (2) の還元的環拡大反応による 1 の選択的合成法の開発に成功した。本方法により合成した種々の化合物を用いて V1 と V2 受容体への 50% 阻害濃度 (IC₅₀) の *in vitro* 測定を行い、OPC-31260 より高い阻害活性を有するチエノアゼピン化合物 (3) を見つけた。しかしながら、3 は経口吸収性が低く、その改善が必要であることが示唆された。

極性を高め、水溶性の向上を期待してアゼピン環 8 位に含窒素極性官能基を導入した 4、不斉炭素となることを避けるために 8 位炭素を窒素に変換したチエノ [1,4] ジアゼピン化合物 (5) を合成した。対応するチエノ [1,4] ジアゼピン (6) の初の合成法の開拓に成功し、5 の合成を達成した。活性評価の結果、窒素官能基の導入は経口活性の向上に有効だが、導入する位置が適切ではないことを示唆していた。

CAD に基づいて 3 の中央の芳香環部位に含窒素極性官能基を導入した化合物 JTV-605 の *in vitro* V1 阻害活性と V2 阻害活性は飛躍的に向上し、また *in vivo* V1 阻害活性の向上も認められ、さらに、経口吸収性を示す V2 拮抗作用も十分であった。JTV-605 は、「急性期うつ血性心不全」及び「低ナトリウム血症」を対象にした医薬開発品として Phase I 臨床試験に供されている。

以上本研究は、新規な還元的環拡大反応による骨格構築法を開拓し、構造活性相関と構造最適化手法を用いてアルギニンバソプレッシンの拮抗剤候補化合物の開拓に成功した。創薬科学、医薬品化学、薬品合成化学に重要で新規な知見を提供するものであり、本論文は博士 (薬学) の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成16年11月12日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

